



17^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιδιοπαθών Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου

18 - 20 Μαΐου 2018 Μέγαρο Μουσικής Θεσσαλονίκη

ΟΡΓΑΝΩΣΗ



Ελληνική Ομάδα Μάκρης Ιδιοπαθών
Φλεγμονωδών Νόσων του Εντέρου
(ESIBD)

Ασθενής με Ελκώδη Κολίτιδα και Δυσπλασία Συστήνω ενδοσκοπική αντιμετώπιση/επιτήρηση

Ιωάννης Παχιαδάκης MPhil, MRCP

Γαστρεντερολογική Κλινική, 424 ΓΣΝΕ

Δ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»

Σύγκρουση συμφερόντων

Παρούσα παρουσίαση: Καμία

Honoraria for lectures and/or consultancy from: MSD,
Abbvie, Takeda, Boston Scientific

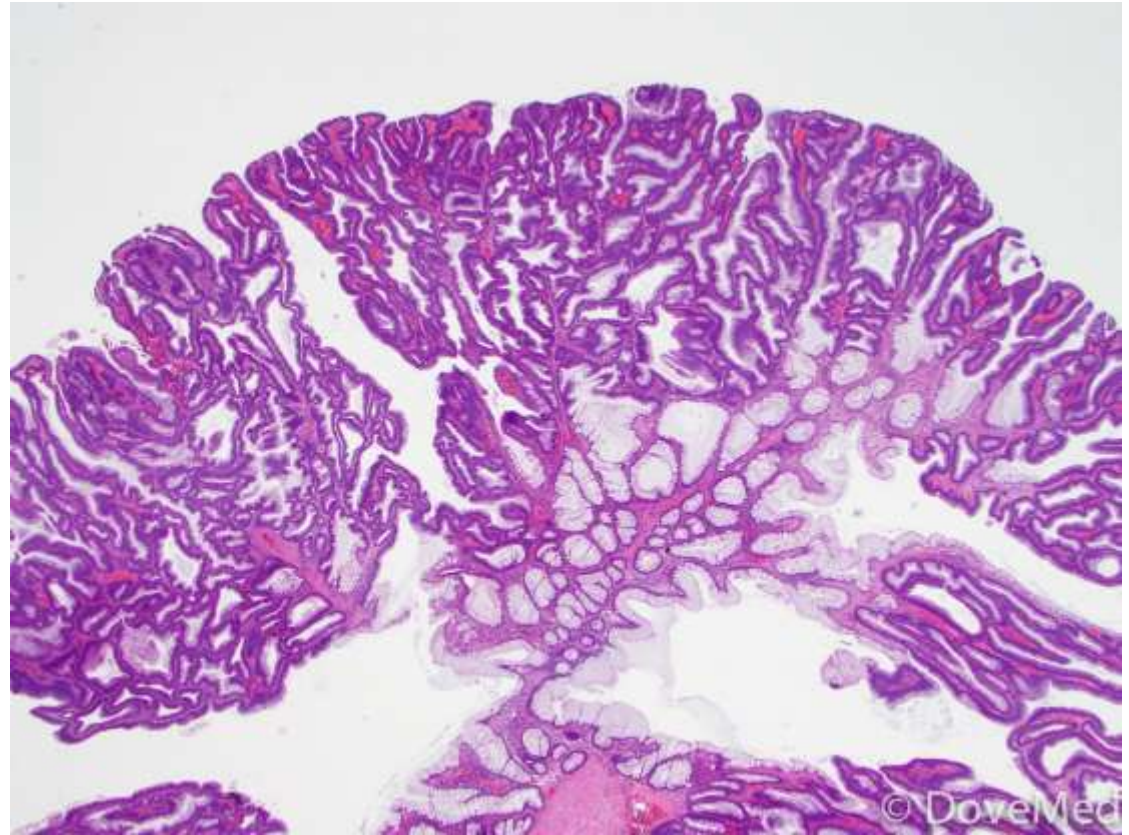
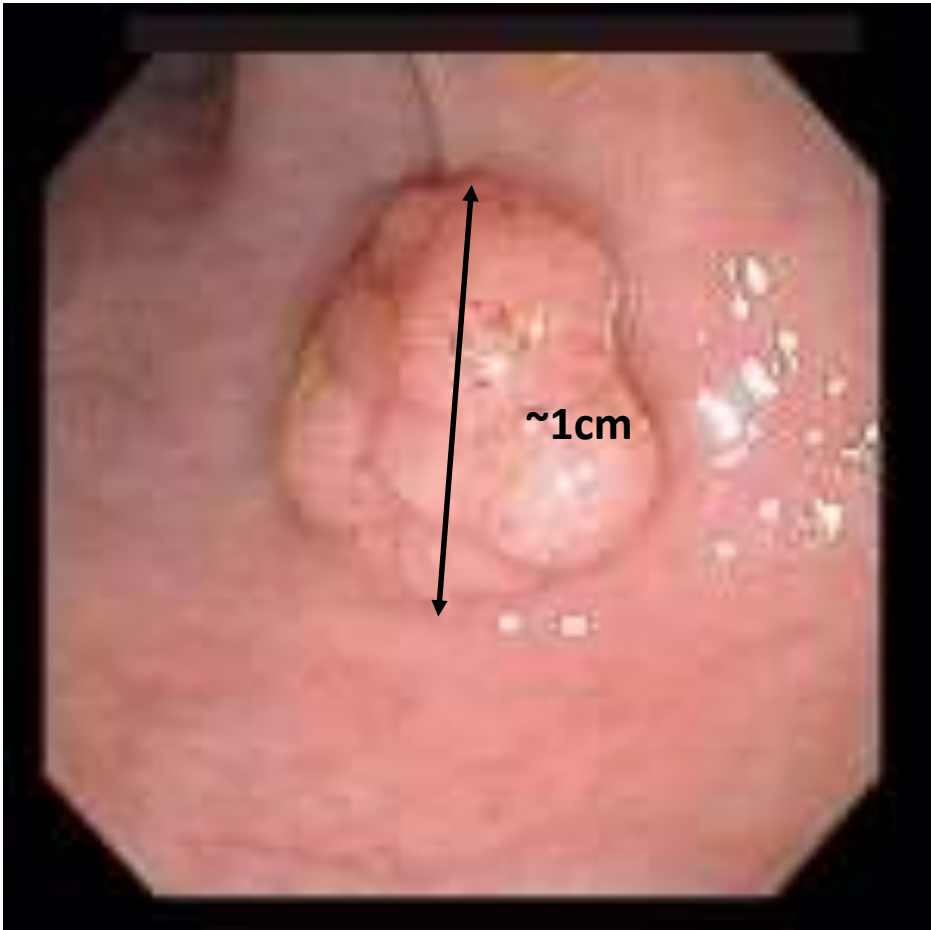
Στόχοι Ομιλίας

- Ανάδειξη στρατηγικών εντοπισμού, αντιμετώπισης και παρακολούθησης δυσπλαστικών βλαβών σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα
- Συζήτηση των πλεονεκτημάτων αλλά και των προβλημάτων της ενδοσκοπικής αφαίρεσης δυσπλαστικών βλαβών και της μετέπειτα παρακολούθησης των ασθενών έναντι της χειρ/κης παρέμβασης

Κλινική περίπτωση

- Άνδρας
- Δικηγόρος
- 58ετών
- Dx Ελκώδης πανκολίτιδα από 15ετίας μετά από διακοπή καπνίσματος λόγω OEM
- Σε κλινική και ενδοσκοπική ύφεση υπό Αζαθειοπρίνη και p.os 5-ASA
- Surveillance κολονοσκόπηση (χρωμοενδοσκόπηση με indigo carmine)
- Προηγούμενος έλεγχος προ 3ετίας, χωρίς χρωμοενδοσκόπηση
 - σε ενδοσκοπική ύφεση με Mayo 0-1 φλεγμονή στο ορθοσιγμοειδές

Σενάριο 1: πολυποειδής βλάβη σιγμοειδούς



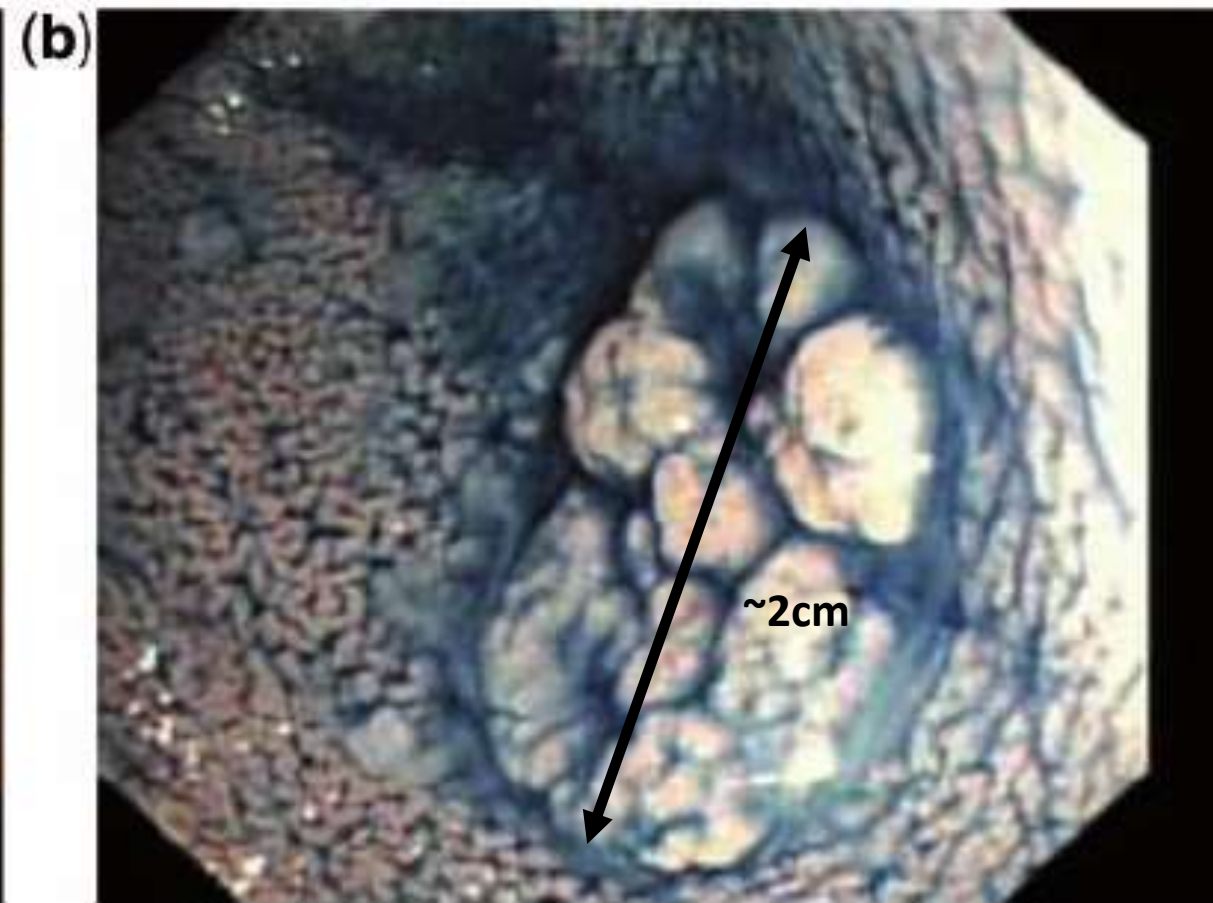
LGD: low-grade dysplasia

Σημ: βιοψίες
βλεννογόνου περίξ της
βλάβης **∅ δυσπλασία**

Σενάριο 1: Επιλογές αντιμετώπισης

1. Στενή ενδοσκοπική **παρακολούθηση με λήψη βιοψιών** και σύσταση για **ολική πρωκτο-κολεκτομή** σε περίπτωση εξέλιξης προς in situ CRC
2. **Ενδοσκοπική εξαίρεση** της βλάβης και **ενδοσκοπική παρακολούθηση** σε περίπτωση **πλήρους εξαίρεσης επιβεβαιωμένης ιστολογικά**
3. Σύσταση για **τμηματική εκτομή / σιγμοειδεκτομή**
4. Σύσταση για **ολική πρωκτο-κολεκτομή**

Σενάριο 2: Χρωμοενδοσκόπηση με indigo carmine, μη-πολυποειδής, επηρμένη βλάβη σιγμοειδούς





HGD: High-grade dysplasia

Σημ: βιοψίες βλεννογόνου περίξ
της βλάβης **∅ δυσπλασία**

Σενάριο 2: Επιλογές αντιμετώπισης

1. Στενή ενδοσκοπική παρακολούθηση με λήψη βιοψιών και σύσταση για **ολική πρωκτο-κολεκτομή** σε περίπτωση εξέλιξης προς in situ CRC
2. Ενδοσκοπική εξαίρεση της βλάβης και ενδοσκοπική παρακολούθηση σε περίπτωση **πλήρους εξαίρεσης επιβεβαιωμένης ιστολογικά**
3. Σύσταση για **τμηματική εκτομή / σιγμοειδεκτομή**
4. Σύσταση για **ολική πρωκτο-κολεκτομή**

Δυσπλασία σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

Dysplasia (Riddell RH et al, HumPathol 1983):

“...unequivocal neoplasia of the epithelium confined to the basement membrane, without invasion into the lamina propria.”

Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία

1. Indefinite (**ID** - απροσδιόριστη)
2. Low grade (**LGD** - χαμηλόβαθμη)
3. High grade (**HGD** - υψηλόβαθμη)

Εντοπισμός δυσπλαστικών βλαβών σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

ASGE Guideline: Endoscopy in IBD, Gastrointestinal Endoscopy 2015

58% - 94% των δυσπλαστικών βλαβών

- ορατές σε standard WLE
- η ικανότητα εντοπισμού δυσπλαστικών βλαβών ενισχύεται με τη βοήθεια χρωμοενδοσκόπησης

Gold standard:

ολική χρώμο-κολονόσκόπηση με indigo carmine (0.03% - 0.5%) ή methylene blue (0.1%) και η λήψη βιοψιών από «ύποπτες» βλάβες:

x2-3 πιθανότητα εντοπισμού δυσπλαστικής βλάβης σε σχέση με απλή WLE

Εναλλακτικές μέθοδοι

- ✓ **HD WLE** vs **παν-χρωμοενδοσκόπηση** στον εντοπισμό δυσπλαστικών βλαβών (ιδιαίτερα flat): **9.3%** vs **21.3%**
- ✓ **NBI** vs **WLE / HD WLE**: δεν αναγνωρίζεται σημαντικό πλεονέκτημα
- ✓ **Λήψη τυχαίων βιοψιών από όλο το μήκος του παχέος εντέρου** με βάση συγκεκριμένο πρωτόκολλο:
 - ~**1% επιπλέον διάγνωση** δυσπλαστικών βλαβών (σε σχέση με την παν-χρωμοενδοσκόπηση και λήψη βιοψιών από ύποπτες περιοχές)
- ✓ Αδυναμία διενέργειας παν-χρωμοενδοσκόπησης (π.χ ενεργός φλεγμονή, εκτεταμένη ψευδοπολυποδίαση, κακή προετοιμασία του εντέρου) :
 - τετατρημοριακές **τυχαίες βιοψίες** ανά 10cm και βιοψίες «ύποπτων» περιοχών

ASGE 2014 / ECCO 2017

Οδηγίες για ενδοσκοπική παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ

Χρήζουν προληπτικής κολονοσκόπησης μετά 8ετία από τη διάγνωση με λήψη βιοψιών για επανασταδιοποίηση της νόσου οι ασθενείς με:

- ✓ τουλάχιστον αριστερόπλευρη (μέχρι σπληνική καμπή) κολίτιδα
- ✓ εκτεταμένη (τουλάχιστον μέχρι ηπατική καμπή) ελκώδη κολίτιδα
- ✓ σε όλους πλην όσων παρουσιάζουν πρωκτίτιδα μόνο (ECCO Guideline, JCrohnsColitis 2017)

ASGE 2014 / ECCO 2017

Οδηγίες για ενδοσκοπική παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ

Μεσοδιαστήματα ενδοσκοπικής επιτήρησης:

Παράγοντες κινδύνου που επιβάλλουν **ετήσια επανενδοσκόπηση** (ASGE 2014) / **ασθενείς υψηλού κινδύνου** (ECCO 2017):

- ✓ ενεργός φλεγμονή (ECCO: βαριά ενεργός φλεγμονή)
- ✓ στένωση
- ✓ πολλαπλοί ψευδοπολύποδες
- ✓ ιστορικό δυσπλασίας
- ✓ οικογ. ιστορικό CRC σε συγγενή πρώτου βαθμού (ECCO: <50 ετών)
- ✓ PSC

ASGE 2014 / ECCO 2017

Οδηγίες για ενδοσκοπική παρακολούθηση ασθενών με ΙΦΝΕ

Ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου, χρήζουν κολονοσκόπησης επιτήρησης ανά 2-3έτη (ECCO 2017):

- ✓ εκτεταμένη κολίτιδα με ήπια έως μέτρια ενεργό φλεγμονή
- ✓ ψευδοπολύποδες
- ✓ οικογ. ιστορικό CRC σε συγγενή πρώτου βαθμού >50 ετών)

Ασθενείς χωρίς παράγοντες υψηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου ενδοσκοπούνται ανά 5 ετία (ECCO 2017)

Σε ασθενείς με **ενδοσκοπικά και ιστολογικά φυσιολογικό βλεννογόνο σε ≥ 2 κολονοσκοπήσεις** επιτήρησης το μεσοδιάστημα μπορεί να επιμηκυνθεί (ASGE 2014)

Δυσπλαστικές βλάβες σε ασθενείς με Ελκώδη κολίτιδα

Επιθηλιακή δυσπλασία σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα

(**LGD**: low-grade dysplasia, **HGD**: high-grade dysplasia)

*Thomas T et al , meta-analysis (20 μελέτες, n=508 ασθενείς με LGD),
AlimentPharmacolTherapeutics 2007*

Σε ασθενείς με LGD (σε σχέση με ασθενείς με ΕΚ χωρίς LGD):

- ✓ **x12** κίνδυνος ανάπτυξης HGD
- ✓ **x9** κίνδυνος ανάπτυξης CRC

ECCO 2013

?DALM's: Flat dysplasia, Raised dysplastic lesion (adenoma-like / non-adenoma-like)

Οι δυσπλαστικές βλάβες σε έδαφος κολίτιδας μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν ένδειξη κολεκτομής

Αντικατάσταση από τους όρους:

- **ενδοσκοπικά ορατές βλάβες**
- **ενδοσκοπικά μη-ορατές βλάβες**

*ECCO Consensus on IBD Endoscopy,
Annese V et al JCrohn'sColitis 2013*

➤ **Μπορούν ν' αφαιρεθούν ενδοσκοπικά οι εξής δυσπλαστικές βλάβες:**

- ✓ ορατές ενδοσκοπικά
- ✓ σαφώς περιγεγραμμένες
- ✓ ανεξάρτητα από την θέση τους εντός ή εκτός περιοχής με τεκμηριωμένη ΕΚ
- ✓ ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη LGD ή και HGD

ECCO Statement 13K (EL1)

- Αν δεν είναι δυνατή η **πλήρης ενδοσκοπική εξαίρεση** ή αν υπάρχει **δυσπλασία στον πέριξ βλεννογόνο** συστήνεται πρωκτοκολεκτομή

ECCO Statement 13K (EL4)

- **CRC και HGD σε τυχαίες βιοψίες χωρίς ενδοσκοπικά ορατή βλάβη**
είναι ενδείξεις ολικής πρωκτοκολεκτομής (EL5)

ECCO Statement 13L

Παρακολούθηση μετά πολυπεκτομή...:

κολονοσκόπηση, κατά προτίμηση χρωμοενδοσκόπηση, στους 3 μήνες και στη συνέχεια ανά έτος (οι μισοί από αυτούς τους ασθενείς θ' αναπτύξουν νέες βλάβες)

...υπό προϋποθέσεις:

- ✓ η πλήρης εξαίρεση της βλάβης έχει επιβεβαιωθεί ιστολογικά
- ✓ στον αμέσως πλησίον της εξαιρεθείσας βλάβης βλεννογόνο οι βιοψίες δεν αναδεικνύουν δυσπλαστικό βλεννογόνο
- ✓ δεν έχει ανευρεθεί δυσπλασία σε άλλα σημεία στο παχύ έντερο

Υπό αυτές τις προϋποθέσεις ο κίνδυνος ανάπτυξης CRC θεωρείται χαμηλός

ECCO Statement 13K(EL1)

Ονοματολογία δυσπλαστικών βλαβών

Εντόπιση:

- ✓ Εντός
- ✓ Εκτός
- περιοχής με γνωστή κολίτιδα

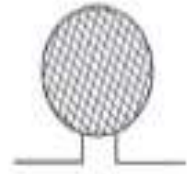
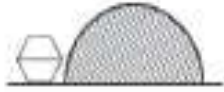



Όρια:

- ✓ Διακριτά
- ✓ Μη-διακριτά

Μορφολογία:

- ✓ Πολυποειδής ή μή
- ✓ Εξέλκωση
- ✓ Χαρακτήρες υποβλεννογόνιας διήθησης (εσολκή, αδυναμία ανασήκωσης μετά υποβλεννογόνια διήθηση)

DALM ??

Endoscopic appearance		Description**	Definition	Paris class***
Polypoid lesion protruding from mucosa into the lumen ≥ 2.5 mm*		Pedunculated	Lesion attached to mucosa by a stalk	Ip
		Sessile	Lesion not attached to mucosa by a stalk: entire base is contiguous with mucosa	Is
Non-polypoid lesion with little (<2.5mm) or no protrusion above mucosa		Slightly elevated	Lesion with protrusion but < 2.5 mm above mucosa	Ila
		Flat	Lesion without protrusion above mucosa	Ilb
		Depressed	Lesion with at least a portion depressed below the level of mucosa	Ilc

Βλάβες σε περιοχές που δεν έχουν παρουσιάσει φλεγμονή

αντιμετωπίζονται ως «**σποραδικά αδενώματα**» ακολουθώντας τις σχετικές οδηγίες παρακολούθησης μετά-πολυπεκτομή

Βλάβες εντός των γνωστών ορίων της κολίτιδας

Εκτίμηση εξαιρεσιμότητας

Χαρακτηριστικά μη εξαιρεσιμότητας βλάβης

A. Μη-σαφή όρια

B. Σημεία υποβλεννογόνιας εξάπλωσης

1. αδυναμία ανασήκωσης ή ασύμμετρη ανασήκωση μετά υποβλεννογόνια διήθηση σε περιοχή που δεν εμφανίζει ουλοποίηση λόγω της νόσου
2. επιφανειακή εξέλκωση
3. ευμεγέθους εμβύθιση – εσοκή
4. γειτνιάζουσα επίπεδη νεοπλασματική περιοχή

Πλήρης ενδοσκοπική αφαίρεση δυσπλαστικών βλαβών σε ασθενείς με UC

Επιβεβαίωση πλήρους εξαίρεσης

1. Ιστολογικά εκτομή σε υγιές
2. f/u κολονοσκόπηση 1-6 μήνες καθώς και 12 μήνες μετά την εκτομή
3. Λήψη βιοψιών από το σημείο εκτομής
4. Ετήσια κολονοσκόπηση εφεξής

Πλήρης ενδοσκοπική αφαίρεση δυσπλαστικών βλαβών σε ασθενείς με UC

Ιδανικά η ενδοσκοπική αφαίρεση δυσπλαστικών βλαβών σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα πρέπει να περιλαμβάνει:

- En-block εκτομή
- Tattoo και φωτογραφική αποτύπωση (για παρακολούθηση)
- Βιοψίες του πέριξ βλεννογόνου

Ενδοσκοπικά ορατές δυσπλαστικές βλάβες

(Ανιχνεύονται με ενδοσκοπική εξαίρεση ή στοχευμένες βιοψίες)

1. Αν δεν έχει εντοπισθεί πουθενά αλλού στο παχύ έντερο επίπεδη δυσπλαστική βλάβη
2. Η βλάβη μπορεί ν' αφαιρεθεί πλήρως ενδοσκοπικά και ιστολογικά
στη συνέχεια στενή παρακολούθηση

Ενδοσκοπικά μη-ορατές δυσπλαστικές βλάβες

(Ανιχνεύονται σε τυχαίες βιοψίες)

1. Δεύτερη γνώμη από έμπειρο παθολογοανατόμο
2. Παν-χρωμοενδοσκόπηση με στοχευμένες και τυχαίες βιοψίες
3. Ενδοσκοπικά μη ορατή HGD ή πολλαπλές περιοχές με LGD: κολεκτομή λόγω μεγάλης πιθανότητας σύγχρονου ή μετάχρονου CRC
4. Ασαφής η αντιμετώπιση μονήρους ενδοσκοπικά μη ορατής (flat) βλάβης με LGD

Εξέλιξη LGD σε HGD και CRC σε ασθενείς με ΕΚ

1. **n=102** με LGD (65 raised, 37 flat)

f/u: 12 έτη

Navaneethan U et al, J Crohns Colitis 2013

n=3 εξέλιξη σε HGD
n=2 εξέλιξη σε CRC } **4.9%**

περισσότερο πιθανή η εξέλιξη σε HGD / CRC, flat LGD δυσπλασίας στο άπω παχύ έντερο

2. **n=42** με LGD (**f/u: 4έτη, προοπτική μελέτη**)

19% εξέλιξη σε HGD / CRC

17% παρέμεινε LGD

64% indefinite / no dysplasia

} **81%** δεν εξελίχθηκε σε HGD / CRC

Zisman TL et al InflammBowelDis 2012

Εξέλιξη LGD σε HGD και CRC σε ασθενείς με ΕΚ

Ασθενείς με ΕΚ+PSC

3. n=10 PSC + UC / LGD (3 επηρμένη βλάβη, **7 μη-επηρμένη βλάβη**)

➤ **30%** εξέλιξη σε HGD

➤ Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν την εξέλιξη προς HGD **εντός του πρώτου έτους από τη διάγνωση**

➤ Σύσταση για πρώιμη κολεκτομή

Venkatesh PG et al, J Crohns Colitis 2013

4. n=71 PSC + UC / LGD

Οι **τυχαίες βιοψίες** αυξάνουν σημαντικά την ανίχνευση δυσπλαστικών περιοχών

Navaneethan U et al, J Crohn's Colitis 2013

Ασθενείς με ΕΚ μετά ενδοσκοπική εκτομή πολυποειδών δυσπλαστικών βλαβών

5. Follow-up μετά ενδοσκοπική εκτομή **περισσότερο «προχωρημένων» βλαβών:**

περιγεγραμμένες, επεκτεινόμενες στα πλάγια, με HGD

ενδοσκοπική παρακολούθηση αν έχει εξασφαλιστεί ιστολογικά η πλήρης αφαίρεση

n=102 ασθενείς με DALMS (1997-2004)

n=30 (29%) DALMS (**adenoma-like**), χωρίς σύγχρονη flat dysplasia αλλού στο παχύ

n=9(30%) HGD,

f/u: mean 76.5 μήνες (52-99μήνες)

n=3(30%) κολεκτομή

∅ CRC

Ασθενείς με ΕΚ μετά ενδοσκοπική εκτομή πολυποειδών δυσπλαστικών βλαβών

6. **n=34 (f/u: 6-7έτη)**

n=24 DALMS (adenoma-like)

n=10 σποραδικά αδενώματα με ΕΚ

VS

n=49 με σποραδικά αδενώματα χωρίς ΕΚ

δημιουργία νέων βλαβών μετά ενδοσκοπική εκτομή:

62% των ασθενών με DALMS

50% των ασθενών με σποραδικά αδενώματα και ΕΚ

49% των ασθενών χωρίς UC , με σποραδικά αδενώματα

Odze RD et al ClinicalGastroenterolHepatol 2004

7. **n=24 με adenoma-like DALMS (πολυποειδείς βλάβες)(f/u: 4ετίας)**

58% νέα DALMS

4% LGD

0% CRC

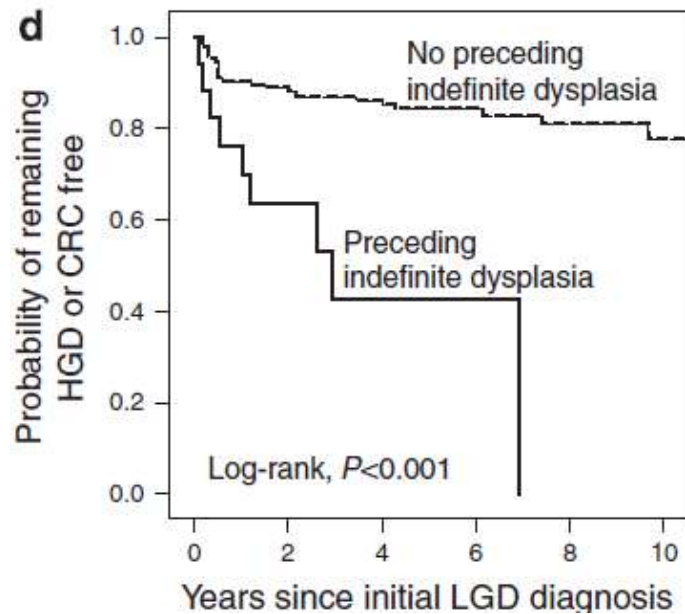
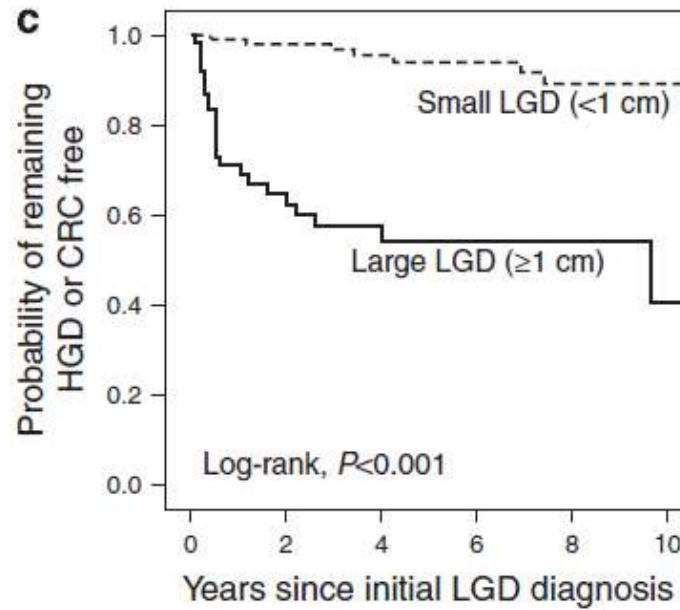
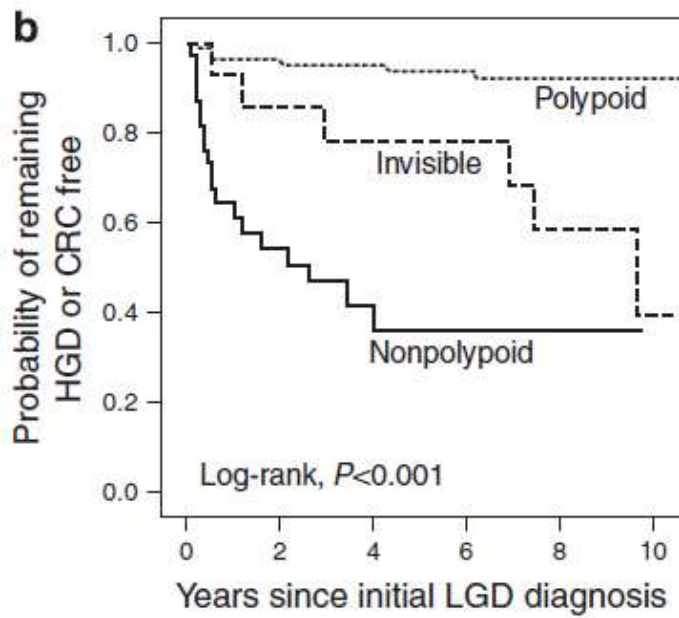
Engelsgerd M et al, Gastroenterology 1999

8. Μετά την πλήρη ενδοσκοπική αφαίρεση πολυποειδούς δυσπλαστικής βλάβης:

➤ Χαμηλή πιθανότητα εμφάνισης **CRC** (pooled incidence **5.3 cases/1000pyrs f/u**, 95%CI 2.7-10.1)

➤ **x10** κίνδυνος εμφάνισης δυσπλασίας (**65cases/1000pyrs f/u**, 95%CI 54-78)

Μετα-ανάλυση 10μελετών, n=376, 1700yrs f/u



Μη-πολυποειδείς δυσπλαστικές βλάβες

*Ryan Choi Chang-ho et al,
AmJGastroenterol 2015*

n=172 LGD, median f/u 48months

19%: HGD / CRC development

Multivariate Cox Hazard analysis:

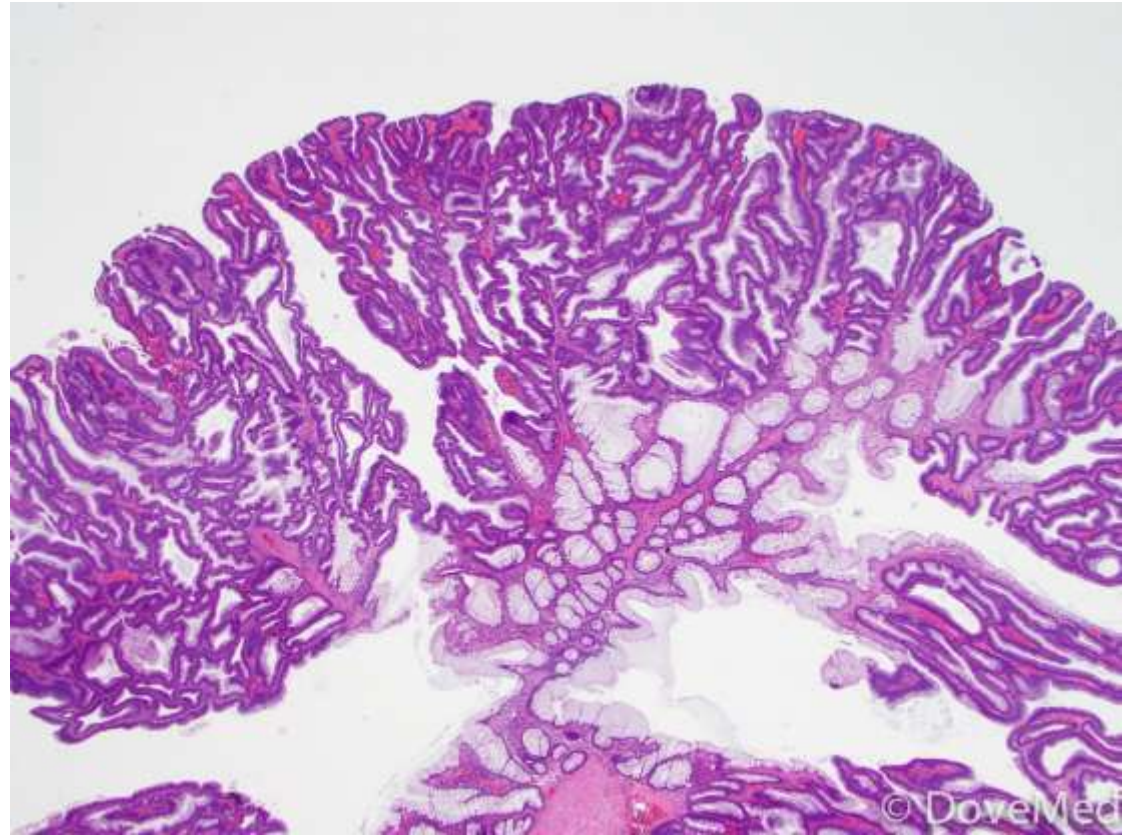
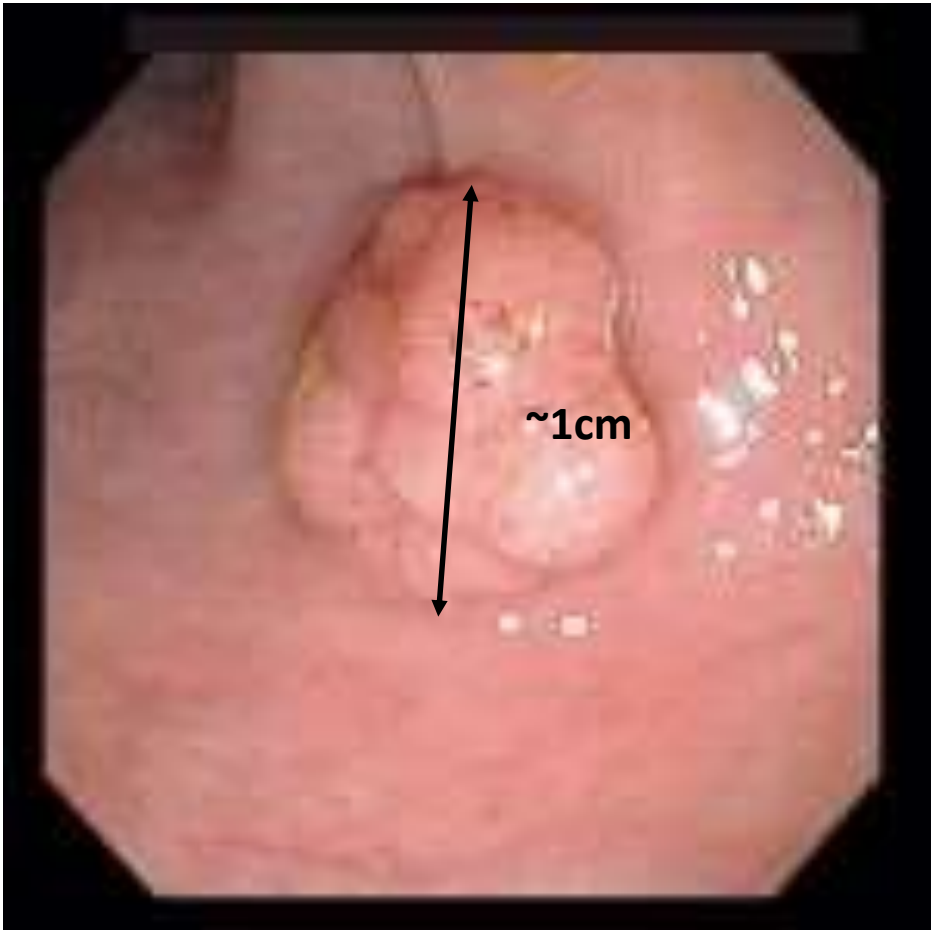
HR 8.6: **μη-πολυποειδής βλάβη**

HR 4.1: **μη-ορατη με WLE**

HR 3.8: **≥1cm**

HR 2.8: **ιστορικό “indefinite for dysplasia”**

Σενάριο 1: πολυποειδής βλάβη σιγμοειδούς



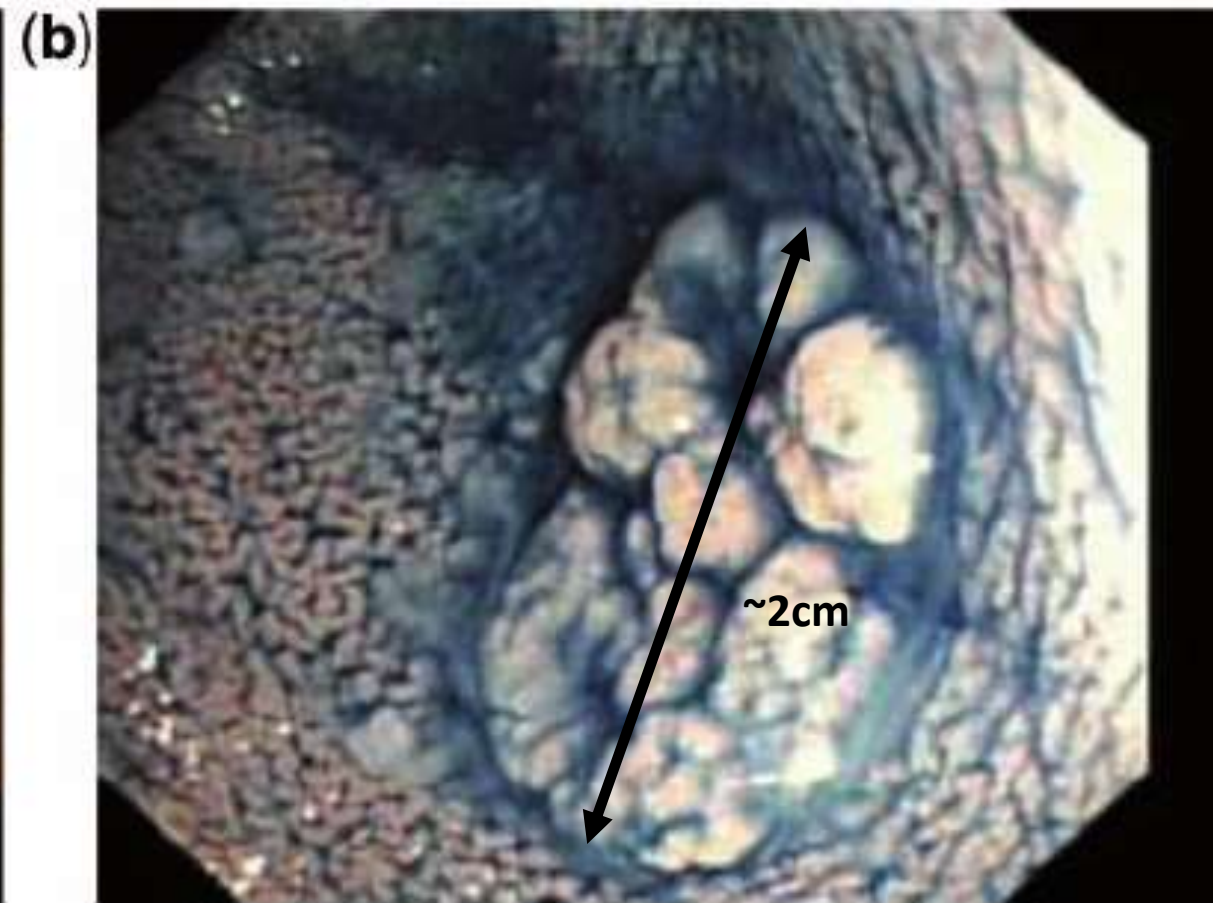
LGD: low-grade dysplasia

Σημ: βιοψίες
βλεννογόνου περίξ της
βλάβης **∅ δυσπλασία**

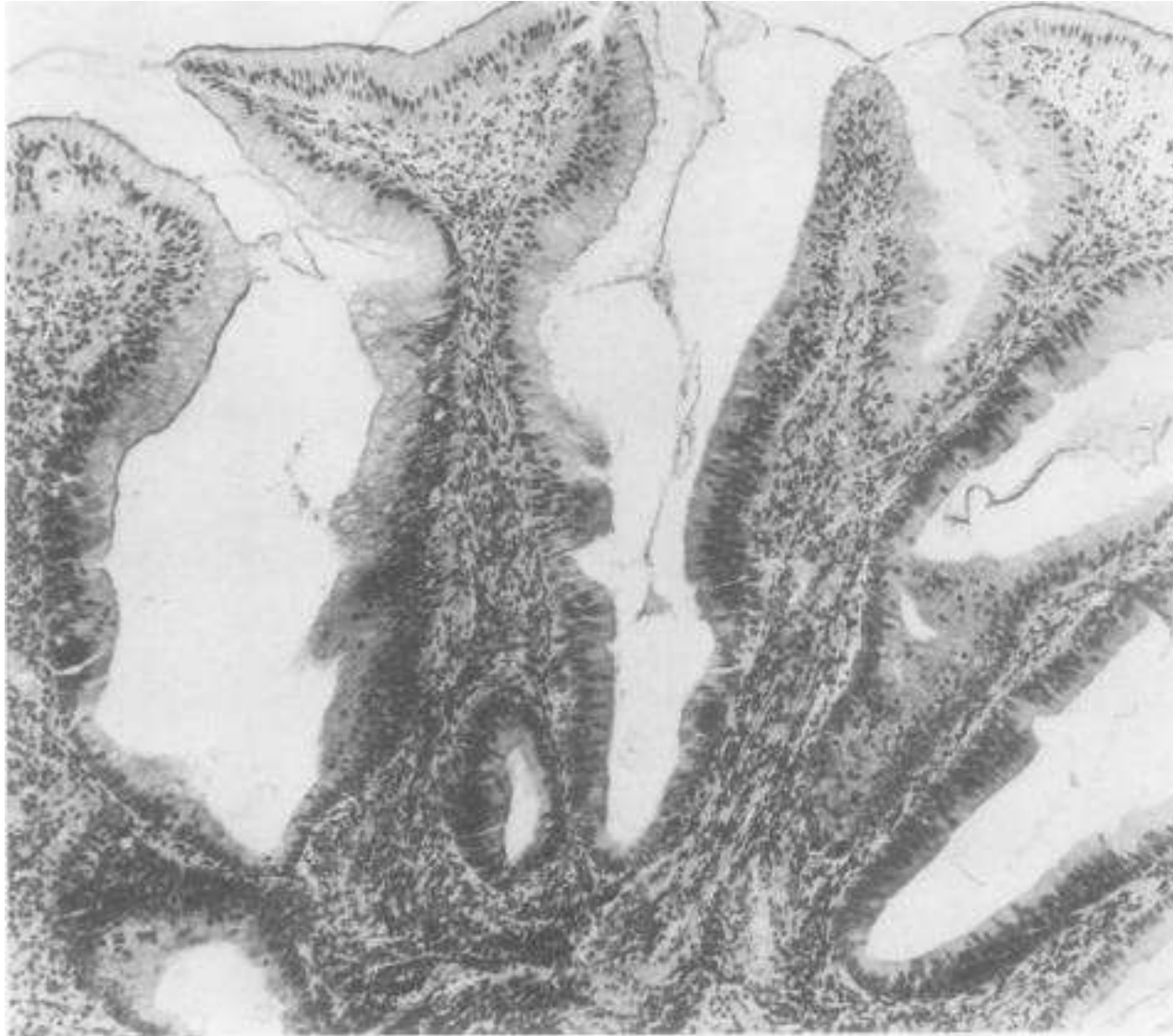
Επιλογές αντιμετώπισης

1. Στενή ενδοσκοπική παρακολούθηση με λήψη βιοψιών και σύσταση για **ολική πρωκτο-κολεκτομή** σε περίπτωση εξέλιξης προς in situ CRC
2. Ενδοσκοπική εξαίρεση της βλάβης και ενδοσκοπική παρακολούθηση σε περίπτωση **πλήρους εξαίρεσης επιβεβαιωμένης ιστολογικά**
3. Σύσταση για **τμηματική εκτομή / σιγμοειδεκτομή**
4. Σύσταση για **ολική πρωκτο-κολεκτομή**

Σενάριο 2: Χρωμοενδοσκόπηση με indigo carmine, μη-πολυποειδής, επηρμένη βλάβη σιγμοειδούς



Ιστολογική εκτίμηση βιοψιών βλάβης



HGD: High-grade dysplasia

Σημ: βιοψίες βλεννογόνου περίξ
της βλάβης **∅ δυσπλασία**

Επιλογές αντιμετώπισης

1. Στενή ενδοσκοπική παρακολούθηση με λήψη βιοψιών και σύσταση για **ολική πρωκτο-κολεκτομή** σε περίπτωση εξέλιξης προς in situ CRC
2. Ενδοσκοπική εξαίρεση της βλάβης και ενδοσκοπική παρακολούθηση σε περίπτωση **πλήρους εξαίρεσης επιβεβαιωμένης ιστολογικά**
3. Σύσταση για **τμηματική εκτομή / σιγμοειδεκτομή**
4. Σύσταση για **ολική πρωκτο -κολεκτομή**

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- Σημαντικές αλλαγές έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια στην αναγνώριση, κατηγοριοποίηση και αντιμετώπιση δυσπλατικών βλαβών σε ασθενείς με Ελκώδη Κολίτιδα
- Η ενδοσκοπική αφαίρεση μπορεί να είναι αρκετή υπό προϋποθέσεις και με αυστηρή επιτήρηση του ασθενούς
- Η ολική κολεκτομή δεν αποτελεί πλέον την πρώτη επιλογή αλλά δεν θα πρέπει να υποτιμηθεί ο ρόλος της ιδιαίτερα σε περιπτώσεις HGD ή πολλαπλής μη-ορατής ενδοσκοπικά LGD
- Σε κάθε περίπτωση η επιλογή της θεραπευτικής προσέγγισης αυτών των ασθενών θα πρέπει να είναι το συναινετικό αποτέλεσμα γόνιμου διαλόγου έμπειρου ενδοσκόπου με έμπειρο παθολογοανατόμο και έμπειρο χειρουργό

Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας !